Zwei Fälle

von

Paroxysmaler Hämoglobinurie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität Rostock

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt

von

PAUL MÜLLER
Arzt aus Berlin.

Rostock.
Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.
1907.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Professor Dr. Martius.

Die älteste Angabe über das Krankheitsbild der paroxysmalen Hämoglobinurie liegt von Charles Stewart aus dem Jahre 1794 vor. Dann finden wir in der Literatur noch Beobachtungen von Gergères aus dem Jahre 1838 und Defèr aus dem Jahre 1849. Letzterer faßt seine Beobachtung als einen Fall von intermittierender Nephritis auf. Unter Kältegefühl und Schmerzen in der Lumbalgegend kommt es zur Ausscheidung von blutig gefärbtem Urin. Doch fehlt hier die mikroskopische Untersuchung. Eliotson teilt dann noch einen Fall betreffend eine junge Frau mit. Dieselbe litt früher an Fieberanfällen, nach deren Verschwinden es in späteren Jahren zum Auftreten von intermittierender Hämaturie kam, die durch Chinin geheilt wurde. Allen diesen Beobachtungen kann jedoch, entsprechend der damaligen Ausbildung der klinischen Untersuchungsmethoden, der Vorwurf ungenügender Trennung von den verschiedenen Formen der Hämaturie nicht erspart bleiben, wenn auch die Schilderung der Symptome und die Beschreibung der anfallsweise auftretenden Veränderungen des Harns wohl kaum zweifeln läßt, daß wirklich Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie vorgelegen haben. Erst Dressler gibt im Jahre 1854 die erste völlig einwandsfreie Schilderung eines Falles von intermittierender Albuminurie

und Chromaturie. In seiner eingehend studierten Beobachtung findet sich in präziser Form das klinische Bild der einzelnen Paroxysmen, sowie eine genaue Angabe über die zu beobachtenden Veränderungen des Harns. Er konstatiert als der erste, daß die abnorme Färbung des Urins nicht durch die Beimengung von Blut als solchem bedingt ist, da die wiederholte mikroskopische Untersuchung des Harnes keine roten Blutkörperchen, sondern nur bräunlichen, amorphen, körnigen Farbstoff erkennen ließ. Allerdings enthält er sich über die Natur des Farbstoffes, über die Bedingungen, unter welchen die Ausscheidung desselben zu Stande kommt, sowie über das Wesen der Erkrankung jeder Vermutung.

Bei einem $10^1/_2$jährigen, in seiner Entwickelung zurückgebliebenen Knaben, der in seiner Jugend eine vermutlich luetische Augenaffektion durchgemacht hat, treten Anfälle auf, die durch starkes Kältegefühl, ziehende Schmerzen in den Extremitäten eingeleitet, mit Kälte der Extremitäten, entstelltem fahlen Gesicht, Cyanose und schnellgehendem Puls einhergehen, welchen Erscheinungen manchmal ein wenig markiertes Hitzestadium folgt. Während der Anfälle kein Milztumor. Der Harn, der in der anfallsfreien Zeit völlig normal erscheint, wird dabei sehr dunkel gefärbt, reagiert schwach sauer und enthält Eiweiß. Mikroskopisch lassen sich in demselben neben bräunlich körnigem Farbstoff weiche Schläuche von verschiedener Länge in ziemlich großer Menge, keine roten Blutkörperchen nachweisen.

Im Jahre 1865 veröffentlichte Harley zwei Beobachtungen über diese Erkrankung und deutet darin als erster den im Anfallsharn auftretenden Farbstoff als gelösten Blutfarbstoff, Hämatoglobulin. Anschließend an diese Beobachtungen Harleys teilt Dickinson drei Fälle von intermittierender Hämaturie mit. Die Anfälle verliefen unter den typischen Symptomen: Initialer Frost, Kälte und Blaßwerden der Extremitäten, Schmerzen in der Nierengegend, Ikterus, blutige Verfärbung des Urins ohne Anwesenheit von Erythrocyten. Er kommt auf Grund seiner Studien zu dem Schluß, daß der Untergang der roten Blutkörperchen innerhalb der Gefäße, wenn auch der Nierengefäße, stattfindet und gewisse Veränderungen des Blutes Vorbedingung seien. Nach seiner Anschauung ist der beschriebene Symptomenkomplex eine Erkrankung sui generis und das Blut selbst Sitz der primären Störung. Aus demselben Jahre stammt auch die Mitteilung Hassals, der auf Grund des in den rauhen Jahreszeiten zu beobachtenden Auftretens der Erkrankung sie als Winterhämaturie beschreibt. Auch hier begegnen wir demselben Symptomenkomplex, denselben Veränderungen des Harnes während der Anfälle. Er konstatiert die interessante Tatsache, daß Erkältung die Hämorrhagie vermehrt, Wärme sie zum Schwinden bringt. Den im Harn auftretenden Farbstoff sieht er als Eiweißkörper an, vermutlich Globulin, als Resultat der Zerstörung der roten Blutkörperchen. Weitere Berichte hauptsächlich englischer Ärzte ergänzen die Symptomatologie noch in einzelnen Punkten. Als das

bemerkenswerte Ergebnis aller dieser Beobachtungen finden wir bereits gegen Ende der sechziger Jahre des vorigen Jahrhunderts die Abgrenzung dieser Form von Blutharn gegenüber den übrigen Formen von Hämaturie und eine übereinstimmende Schilderung der Symptome dieser Erkrankung. Es erscheint die Kälte als Gelegenheitsursache und die Abhängigkeit der einzelnen Anfälle von der Einwirkung derselben genügend scharf präzisiert, die Schilderung der einzelnen Paroxysmen mit ihren Initialsymptomen, das Verhalten der Temperatur, des Harns während derselben eingehend beschrieben, auch das Auftreten von Ikterus während und nach dem Anfalle, sowie das normale Verhalten des Harnes in den anfallsfreien Zeiten betont, sodaß den späteren Beobachtern das Krankheitsbild als scharf umschriebenes bereits vorlag. Weniger übereinstimmend erscheinen die Anschauungen über das Wesen der Erkrankung, und mag gleich vorweg betont werden, daß auch jetzt noch nicht die Pathogenese dieser Erkrankung sicher festgestellt ist.

Wenden wir uns nun der Symptomatologie und Pathologie der paroxysmalen Hämoglobinurie im Einzelnen zu: Wie schon bemerkt, tritt die Erkrankung in einzelnen Anfällen auf. Sie beginnen gewöhnlich mit Kältegefühl und Mißbehagen. Bald darauf tritt ein ziemlich heftiger Schüttelfrost ein, verbunden mit einer Temperatursteigerung bis 39° und höher. Es stellen sich ziehende Schmerzen in den Gliedern, der Leber- und Nierengegend ein, die sich oft zu den heftigsten Graden steigern; Kreuzschmerzen, Übelkeit, Erbrechen,

Atemnot und Beklemmung gesellen sich zuweilen dazu. Die Hautfarbe wird blaß. Die peripheren Teile, Füße, Hände, Nasenspitze, werden kalt, blaß und zuweilen später cyanotisch. Das Gesicht sieht fahl und entstellt aus. Der Puls ist stark beschleunigt. Mitunter entwickelt sich deutlicher Milztumor, eine leichte ikterische Verfärbung der Haut, ein Urtikariaexanthem und umschriebene Ödeme. Dann sinkt die Temperatur wieder, es tritt Schweißausbruch ein und so klingt gewöhnlich nach wenigen Stunden der Anfall allmählich ab. Die Kranken fühlen sich noch matt und abgeschlagen, erholen sich indessen bald wieder. Der Urin, der vor dem Anfall normal ist, zeigt während und nach demselben blutrote, dunkelbraunrote bis schwarze Farbe, reagiert gewöhnlich sauer, nur selten alkalisch. Das spezifische Gewicht ist meist ziemlich niedrig. Die Verfärbung wird durch Blutfarbstoff ohne rote Blutkörperchen bedingt. Bei der spektroskopischen Untersuchung des frischen Urins findet man die für das Oxyhämoglobin charakteristischen beiden Absorptionsstreifen in Gelb und Grün zwischen den Frauenhoferschen Linien D und E oder auch in Rot den schmalen Methämoglobinstreifen zwischen C und D. Hoppe-Seyler nimmt sogar an, daß der Blutfarbstoff häufiger als Methämoglobin wie als Oxyhämoglobin im Urin erscheine. Im Sediment des Harnes finden sich sehr zahlreiche, undurchsichtige, rote Körner von unregelmäßiger Gestalt, Hämoglobinkörner; zuweilen erscheinen sie frei, jedoch auch zu Haufen oder Zylindern zusammengeballt oder in

Kristallen. Auch kommen hyaline und granulierte Zylinder, sowie einzelne Nierenepithelien vor. In einzelnen Fällen wurden Kristalle von oxalsaurem Kalk gefunden. Greenhow, der 7 Fälle zu beobachten Gelegenheit hatte, fand dieselben sogar beständig im Harn. Fast immer wird in dem Anfallsharn das Vorkommen von Eiweiß beobachtet, wie auch nach Aufhören der Hämoglobinurie zuweilen noch Albuminurie nachbleibt oder es bei leichten Anfällen nur zu einer Albuminurie ohne Hämoglobinurie kommt. Dieses, sowie die ausgeschiedenen Nierenepithelien und hyalinen Zylinder weisen darauf hin, daß sich in den Nieren infolge der ausgeschiedenen Hämoglobinmassen leichte nephritische Veränderungen einstellen. Cohnheim wies in den von ihm beobachteten Fällen nach, daß der Harn während der Anfälle neben dem Hämoglobin kein anderes, insbesondere kein Serumeiweiß enthalte, denn er fand in dem diesbezüglich untersuchten Harn Eisen genug, um das gesamte Eiweiß des Harnes als Hämoglobin berechnen zu können. Eine von Ardin und Delteil während und nach dem Anfalle angestellte Funktionsprüfung der Nieren ergab, daß in der ersten Zeit deutliche Zeichen einer Nierenkongestion bestanden, der dann später eine stärkere Unwegsamkeit wie bei Nephritis mit Nierensklerose folgte. Die Untersuchung des Blutes während des Anfalles ergibt, wie Küssner zuerst nachwies, daß das Serum von rubin- oder kirschroter Farbe ist und unzweifelhaft gelöstes Hämoglobin enthält, also Hämoglobinämie besteht. Freilich konnte eine solche nicht in allen Fällen nachgewiesen

werden. Fußend auf diesen Befund wies Ponfick durch seine klassischen Versuche nach, daß aus dieser Hämoglobinämie erst Hämoglobinurie entsteht, wenn der freigewordene Farbstoff $^1/_{60}$ der Gesamthämoglobinmenge des Blutes überschreitet. Denn soviel vermag die Leber zu verarbeiten; überschreitet der Zerfall der roten Blutkörperchen diese Grenze, so wird die Leber insuffizient und der Blutfarbstoff wird durch die Nieren ausgeschieden. Das Blut zeigt nach den Untersuchungen Hayems und Chvosteks große Neigung zur Gerinnung während des Anfalles, doch verflüssigt sich der Blutkuchen kurz nach seiner Entstehung wieder. Die Geldrollenbildung ist, wie Boas zuerst mitteilte, zuweilen völlig aufgehoben, während andere Beobachter, wie Du Cazal, nur eine Verminderung der Geldrollenbildung sahen. Die roten Blutkörperchen sind nach Stolkinow während des Anfalles vermindert, die weißen vermehrt. Es findet sich ferner im Anfallsblute eine auffallende Poikilocytose, das Auftreten von Blutschatten und blassen roten Blutkörperchen, Trümmer roter Blutkörperchen, und eine auffallende Vermehrung der Blutplättchen. Im anfallsfreien Blute wurde außer einer Verminderung des Hämoglobingehaltes und einer nur von einzelnen Beobachtern festgestellten Hämoglobinämie nichts Abnormes gefunden.

Sehr verschieden ist die Dauer der Anfälle, desgleichen die Zahl derselben. Zuweilen dauern sie mehrere Stunden, zuweilen nur den Bruchteil einer solchen. Im Sommer hören die Anfälle entweder völlig auf oder kommen nur seltener vor, im Winter

dagegen häufiger. Die Kälte ist, wie auch schon von den ersten Beobachtern festgestellt wurde, eine wesentliche Ursache der Erkrankung. Die Anfälle treten gewöhnlich dann ein, wenn sich die Patienten bei nassem, kaltem Wetter im Freien aufgehalten haben oder von kaltem Regen durchnäßt sind. Auch experimentell kann man, wie Rosenbach zuerst nachwies, die Anfälle auslösen, wenn man die Haut des Patienten absichtlich einer starken Abkühlung aussetzt, z. B. ein kaltes Fußbad nehmen läßt, die Hände in Eiswasser taucht usw. Übrigens ist die Kälte nur die häufigste, nicht etwa die einzigste Ursache der Paroxysmen. Auch nach längerem anstrengenden Gehen wird das Auftreten von Anfällen beobachtet, während bei den betreffenden Patienten keine andere Muskelanstrengung im Stande ist, eine Verfärbung des Urins herbeizuführen. Gull beschreibt einen Fall, bei dem die Anfälle jedesmal nach dem Tragen einer schweren Last auftraten. Heftige psychische Erregung sah Strübing, Wolff die Menstruation, Meinhold und P. K. Pel die Schwangerschaft als auslösende Ursache der Erkrankung. Ensor und Barat berichten über einen Fall, bei dem die Erkrankung nach einem Trauma auftrat, und zwar bei einem Geisteskranken, der durch Schläge gegen den Kopf sich selbst einen Bluterguß im subkutanen Gewebe beigebracht hatte. Für die Möglichkeit einer hereditären Disposition finden sich in der Literatur nur wenige Anhaltspunkte. Saundby veröffentlicht einen Fall, wo auch der Vater und die Schwester des Kranken an paroxysmaler Hämoglobinurie litten.

Guthrie teilt mit, daß er eine familiäre Gruppe von 12 Personen beobachtet habe, die alle bis zu ihrem zweiten Jahrzehnt an angeborener idiopathischer Hämaturie litten. Im Allgemeinen tritt das Leiden häufiger beim männlichen Geschlecht auf und bevorzugt das mittlere Mannesalter. Die Prognose quoad vitam ist günstig, der Verlauf der Erkrankung ein sehr langwieriger. Todesfälle infolge Hämoglobinurie wurden nicht beobachtet. Die Sektionsbefunde von Individuen, die an paroxysmaler Hämoglobinurie gelitten hatten, aber anderen Krankheiten erlegen waren, zeigen keine Charakteristika, die über das Wesen der Erkrankung eine Aufklärung geben könnten. Einen Sektionsbefund beschreibt Silvestrini. Er fand bei der Untersuchung der Nieren in den Anfangsteilen der Harnwege unveränderte rote Blutkörperchen, die bereits in den tieferen Leitungswegen erheblich verändert waren, und in der Blase hämoglobinurieschen Harn. Demme konnte bei der Sektion eines Knaben, bei dem nach einem Sturze in das Wasser bei Winterkälte ein durch einige Stunden bis zum Tode anhaltender Hämoglobinurieanfall auftrat, in den Nieren außer hochgradiger Hyperämie und Pigmentanhäufungen nichts Abnormes konstatieren. Murri und Widal fanden ebenfalls nur Pigmentablagerungen in den Nieren. —

Zwei Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie wurden in letzter Zeit in der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Rostock beobachtet.

Fall I.

Friedrich Prüter, Arbeiter, 42 Jahre alt, geboren zu Wismar, wurde am 17. Januar 1905 zum ersten Male in die Medizinische Universitätsklinik aufgenommen.

Anamnese: Die Eltern des Patienten leben nicht mehr. Der Vater starb infolge eines Unfalles, die Mutter an einem Karbunkel. 4 Geschwister sind gesund. Die Ehefrau und ein Kind des Patienten sind gesund.

Als Kind war Patient stets gesund. Von 1884 bis 1887 war Patient Soldat und hat 1894 die letzte Übung gemacht. Vor 18 Jahren litt Patient an einem Harnröhrentripper und wurde damals wegen einer entzündlichen Phimose operiert. Später will Patient stets gesund gewesen sein. Im Frühjahr 1901 hatte Patient mehrfach Magenkoliken mit Erbrechen. Im Herbst 1901 begann das jetzige Leiden. Patient bemerkte damals zuerst blutige Färbung seines Urins, die nach 14tägiger Bettruhe wieder verschwand. Dann arbeitete er wieder bis Winter 1903, wo er, angeblich nach Erkältung und Anstrengung, einen eintägigen Anfall von Blutharn hatte; abermals 14tägige Bettruhe. Im Sommer 1904 mehrmals 1- bis 2tägige Hämoglobinurieanfälle, im Herbst 1904 einen solchen von 14tägiger Dauer. Seitdem arbeitet Patient nicht mehr, Weihnachten 1904 zwei je 1tägige Anfälle. Jetzt kommt Patient im Einverständnisse mit seinem Arzte in die Klinik.

Appetit und Schlaf mangelhaft, Stuhlgang angehalten. Angeblich Schmerzen im Kreuz bei stärkerer Bewegung.

Status praesens: Großer Mann von kräftigem Knochenbau und reduzierter Muskulatur. Fettpolster gering. Körper und Gesichtshaut warm, trocken und blaß. Schleimhäute der Konjunktiven und Lippen blaß. Zunge feucht, nicht belegt. Tonsillen sehr klein, Rachenschleimhaut blaß. Rachenorgane ohne Besonderheiten. Keine Ödeme, Narben, Pigmentierungen. Keine pathologisch veränderten Drüsen, keine Struma.

Thorax: breit, gut gewölbt, symmetrisch, ausgiebige Atmung. Zwerchfellphänomen beiderseits frei.

Pulmones: Perkussion und Auskultation ergibt überall normalen Befund.

Cor: Ictus im V. Intercostalraum, erreicht die Mammillarlinie, sicht- und fühlbar. Herzdämpfung nicht verbreitert, Töne rein. Puls 60, regelmäßig, von mittlerer Fülle und Spannung.

Arterien nicht verhärtet, leicht geschlängelt. Hepar, Lien, Renes o. B.

Abdomen flach, von weicher Konsistenz, nirgends eine Resistenz, ein Tumor oder eine Druckempfindlichkeit. Keine Hernien.

Genitalien: Praeputium auf der Dorsalseite operativ gespalten, hängt als Lappen auf der Volarseite herab.

Knochen, Gelenke, Muskeln o. B.

Reflexe normal.

Pupillen mittelweit, gleich, reagieren prompt auf Annäherung und Lichteinfall.

Urin, rot gefärbt, enthält keine roten Blutkörperchen.

17. Januar. Puls 72, Temperatur 12^h 37,2°, 4^h 37,1°. Urin wird zwecks genauer Feststellung alle 3 Stunden aufgefangen: derselbe ist 2^h mittags fast schwarz, dickflüssig, 5^h nachmittags weinrot, 8^h abends gelb mit rötlichem Schimmer, $^3/_4\,1^h$ nachts gelb und klar.

Die erste Urinportion ist von alkalischer Reaktion, spezifisches Gewicht 1032, mikroskopisch finden sich im Sediment Blutkörperchenzylinder, sonst keine Cylinder, keine Epithelien. Im Spektrum die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins.

18. Januar. Puls 60, Temperatur 6^h vorm. 36,6, 4^h nachm. 36,8. Patient hat keinerlei Beschwerden, bei Bettruhe auch keine Kreuzschmerzen. Der Urin bleibt den Tag über hell und klar, enthält noch eine Spur Albumen.

19. Januar. Puls 72. Temperatur 6^h vorm. 36,4, Befinden gut, Schlaf, Appetit und Stuhl in Ordnung. Keine Kreuzschmerzen. Urin hellgelb, ganz leicht getrübt. Spezifisches Gewicht 1014. Reaktion schwach alkalisch. Blutprobe bleibt negativ. Die leichte Trübung des Urins verschwindet nicht beim Erwärmen, dagegen nach Filtration. Unterschichtung des klar filtrierten Urins ergibt kein Eiweiß, ebensowenig die Kochprobe mit Salpetersäure. Spektroskopisch nihil.

Patient nimmt zwischen 1 und 2 Uhr mittags ein kaltes Fußbad von 7 Minuten Dauer. Der Harn bleibt danach blutfrei. Die Temperatur verhält sich nach

dem Bade folgendermaßen: 2^h 37,2°, 4^h 37,4°, 6^h 37,1°, 8^h 36,8°.

20. Januar. Puls 72, Temperatur 6^h vorm. 37,2°, 4^h nachm. 37,1°, 8^h nachm. 36,9°. Urin enthält kein Eiweiß.

21. Januar. Puls 84. Patient geht warm gekleidet von 11 bis 12 Uhr im Garten spazieren und befindet sich während dieser Zeit gut. Um 12 Uhr kehrt er auf die Station zurück und legt sich wieder ins Bett. Im Bett fühlt er ein leichtes Frösteln, ohne daraus selbst einen Schluß auf das Auftreten seines Leidens zu machen. Als er um 1 Uhr Urin läßt, ist derselbe sehr dunkel, fast schwarzrot und völlig undurchsichtig. Um 4 Uhr ist der Harn fast ebenso dunkel, jedoch schon ein wenig durchscheinend. Der um 7 Uhr gelassene Urin ist von rotgelber Farbe und noch stark getrübt. 4 Uhr nachts Urin von rötlichgelber Farbe, nur noch wenig getrübt. 8 Uhr morgens hat das Rötliche der Färbung und die Trübung noch mehr abgenommen. 10 Uhr morgens fehlt der Stich ins rötliche fast ganz und die Trübung ist nur noch ganz gering. — Von jenem Frösteln abgesehen wurde das Befinden des Patienten nicht wieder gestört. Um 7 Uhr abends wird eine Blutuntersuchung vorgenommen. Die Blutentnahme ist sehr erschwert, da das Blut auffallend schnell gerinnt und sehr klebrig erscheint. Hämoglobingehalt des entnommenen Blutes 100%, Erythrocyten 3 050 000.

Im frischen Präparat sind die roten Blutkörperchen etwas blaß, in jedem Bild sieht man eine mäßige An-

zahl Poicilocyten, Geldrollenbildung ist nur zum Teil erhalten. Keine Blutschatten sichtbar. Das gefärbte Blutpräparat ist trotz 10 Minuten langer Färbung nach May-Grünwald nicht schön gefärbt. Die Kerne sind nicht so distinkt wie sonst. Im Übrigen ergibt dasselbe keine Besonderheiten. Das nach Zentrifugieren erhaltene Blutserum enthält spektroskopisch nichts. Die Temperatur betrug nach dem Spaziergange um 12^h 36,9°, 4^h 37,8°, 8^h 37,5°.

22. Januar. Puls 72, Temperatur 6^h vorm. 36,2°, 4^h nachm. 37,1°, 8^h nachm. 36,7°. Urin eiweißfrei.

23. Januar. Puls 76, Temperatur 6^h 36,5°, 4^h 36,6°, 8^h 37,0°. Sonst keine Besonderheiten.

24. Januar. Puls 72, Temperatur 6^h 36,5°, 4^h 37,2°, 8^h 37,1°. Allgemeinbefinden gut. Urin blutfrei. Patient bekommt alle 2 Stunden 10 Tr. einer Adrenalinlösung.

25. Januar. Puls 76, Temperatur 6^h 36,4°, 4^h 36,7°. Urin o. B.

26. Januar. Puls 84, Temperatur 6^h 36,5°, 4^h 37,2°.

27. Januar. Patient klagt über Halsschmerzen. Auf der linken Tonsille sind mehrere Pfröpfe sichtbar. Puls 100, Temperatur 6^h 38,4°, 8^h 38,6°, 10^h 38,5°, 12^h 38,6°, 4^h 38,2°, 8^h 38,5°. Medikation: Gurgeln mit Kali chloricum, Inhalieren, Prießnitzscher Halsumschlag.

28. Januar. Objektiver Befund an der linken Tonsille wie gestern. Die Halsschmerzen sind geringer. Puls 76, Temperatur 6^h 37,3°, 12^h 37,2°, 4^h 37,7°.

29. Januar. Puls 88, Temperatur 6^h 37,4°, 4^h 37,2°. Urin ständig eiweißfrei.

30. Januar. Patient ist beschwerdefrei. Von 2 bis 3 Uhr hält sich Patient im Garten auf. Der Urin bleibt danach blutfrei. Puls 64, Temperatur 6^h 36,2°, 12^h 36,8°, 3^h 37,1°, 4^h 37,1°, 5^h 37,0°, 6^h 36,8°, 7^h 36,9°. Patient erhält 2stündlich 10 Tropfen Solut. Adrenalin.

31. Januar. Patient verbleibt wiederum bei Kälte 2 Stunden im Garten. Urin danach blutfrei. Puls 80, Temperatur 6^h 36,4°, $3^1/_2{}^h$ 36,6°, $4^1/_2{}^h$ 36,9°, $5^1/_2{}^h$ 36,9°, $6^1/_2{}^h$ 37,0°, $7^1/_2{}^h$ 36,6°.

Ordination wie am 30. Januar.

1. Februar. Patient geht nachmittags im Zimmer umher. Urin bleibt hell und klar. Puls 80, Temperatur 6^h 36,7°, 4^h 37,0°.

2. Februar. Patient ist nachmittags wieder außer Bett. Keine Beschwerden. Puls 76, Temperatur 6^h 36,6°, 4^h 37,2°, 8^h 36,9°.

3. Februar. Puls 76, Temperatur 6^h 36,5°, 4^h 36,8°. Wieder außer Bett. Urin blutfrei.

4. Februar. Patient ist von 11^h bis 7^h außer Bett und geht umher. Urin bleibt hell und klar. Puls 76, Temperatur 6^h 36,6°, 4^h 37,0°.

5. Februar. Patient geht 1 Stunde bei warmem Wetter im Garten spazieren. Der Urin zeigt danach keine Besonderheiten. Puls 86, Temperatur 6^h 36,5° 4^h 37,0°.

6. Februar. Patient bleibt heute 2 Stunden im Garten, bei warmer Witterung. Urin ohne Veränderung. Puls 84, Temperatur 6^h 36,5°, 4^h 36,8°.

7. Februar. Puls 92, Temperatur 6^h 36,6°, 4^h 37,2°.

8. Februar. Puls 80, Temperatur 6^h 36,5°, 4^h 36,4°.

9. Februar. Puls 100, Temperatur 6^h 36,5°, 4^h 37,0°.
10. Februar. Puls 80, Temperatur 6^h 36,5°, 4^h 37,0°.
11. Februar. Puls 90, Temperatur 6^h 36,5°, 4^h 36,8°.
12. Februar. Puls 102, Temperatur 6^h 36,7°, 4^h 37,2°.

Trotzdem sich Patient täglich reichlich im Freien aufhält, bleibt der Urin dauernd blutfrei.

13. Februar. Puls 96, Temperatur 6^h 36,8°, 4^h 37,0°.
14. Februar. Puls 102, Temperatur 6^h 36,4°, 4^h 37,0°.
15. Februar. Puls 102, Temperatur 6^h 37,0°, 4^h 36,4°.
16. Februar. Puls 84, Temperatur 6^h 36,3°, 4^h 36,4°.
17. Februar. Puls 96, Temperatur 6^h 36,4°, 4^h 36,6°.
18. Februar. Patient wird aus der Klinik entlassen.

Prüter wird am 16. Oktober 1905 abermals in die Medizinische Universitätsklinik aufgenommen. Nach seiner Entlassung ist Patient dauernd beschwerdefrei und arbeitsfähig gewesen. Erst seit etwa 8 Tagen bemerkt Patient, daß sich am Tage während der Arbeit wieder Blut im Urin befindet, während derselbe morgens nach der Nachtruhe hell und klar ist. Patient glaubt, daß die herrschende feuchte Witterung den Anlaß zu dieser Neuerkrankung gegeben habe.

Eine andere Ursache weiß er nicht; da ihm bei seiner damaligen Entlassung angeraten wurde, im Falle eines Rezidives wiederzukommen, läßt er sich jetzt in die Klinik aufnehmen.

Patient gibt an, daß er in letzter Zeit öfter gelb ausgesehen habe. Der Status zeigt keine Abweichungen von dem bei seiner ersten Aufnahme erhobenen. Der Urin ist rotgefärbt, enthält keine roten Blutkörperchen.

Spektroskopisch sind die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins sichtbar. Im Sediment amorphe Schollen und zylinderförmige, mit rotgelben Körnchen beladene Gebilde. Nach Bettruhe ist der Urin klar, hellgelb, von saurer Reaktion, spezifisches Gewicht 1012 ohne Eiweiß und Zucker. Im gefärbten Blutpräparat mangelhafte Geldrollenbildung, erhebliche Größenverschiedenheiten der roten Blutkörperchen. Hämoglobingehalt 60%.

17. Oktober. Puls 78, Temperatur 7^h 36,8°, 4^h 37,2°. Urin frei von Albumen, 1700 ccm.

18. Oktober. Puls 84, Temperatur 7^h 37,0°, 4^h 37,0°. Urin 3800 ccm. Alb. —

19. Oktober. Die vorgenommene Blutkörperchenzählung ergibt Erythrocyten 2850000, Leucocyten 6600, Puls 78, Temperatur 7^h 36,8°, 4^h 36,4°.

20. Oktober. Urin klar, 2400 ccm. Puls 72. Temperatur 7^h 36,8°, 4^h 37,1°.

21. Oktober. Patient trinkt 5 Liter Flüssigkeit, Urinmenge 3600 ccm. Puls 72, Temperatur 7^h 36,8°, 4^h 37,1°.

22. Oktober. Es besteht etwas Diarrhoe. Puls 90, Temperatur 7^h 36,9°, 4^h 37,2°.

23. Oktober. Patient erhält seit dem 19. Januar Granul. c. natr. arsenic. 0,001 täglich mit 1 beginnend und jeden 3. Tag um 1 steigend, heute Ordination 4 Granules. Puls 78, Temperatur 7^h 37°, 4^h 37,4°.

24. Oktober. Urin hellgelb, klar, 4200 ccm. Flüssigkeitszufuhr: $1\frac{1}{3}$ l. Kaffee, $\frac{1}{3}$ l. Kakao, $\frac{1}{3}$ l.

Bouillon, 2 l. Milch, 1/3 l. Milchsuppe. Puls 80, Temperatur 7^h 36,7°, 4^h 37,2°.

25. Oktober. Patient hat seit seiner Aufnahme 4 1/2 Kilo an Gewicht zugenommen. Puls 78, Temperatur 7^h 37,2°, 4^h 37,1°.

In den folgenden Tagen tritt keine Änderung in dem Befinden des Patienten ein. Urin ist stets klar und frei von Blutfarbstoff und Albumen. Puls und Temperatur halten sich immer innerhalb normaler Grenzen.

6. November. Patient erhält jetzt am Tage 9 Granul. c. Natr. arsenic. Puls 80, Temperatur 7^h 37,0°, 4^h 37,3°.

7. November. Patient bewegte sich morgens bald nach Sonnenaufgang etwa eine Stunde bei niedriger Temperatur in leichter Kleidung im Garten. Vorher wird aus der Vena basilica Blut entnommen und in ein Gläschen mit ein wenig Ammoniumoxalatlösung getan. Nach Absitzen ist das Serum leicht getrübt, aber ohne eine Spur von Blutfarbstoff. Urin vor dem Spaziergange klar und hellgelb, enthält kein Eiweiß und kein Hämoglobin. Unmittelbar nach dem Aufenthalt im Freien wird wieder in gleicher Weise Blut entnommen und ebenso behandelt. Das Serum enthält reichlich gelösten Blutfarbstoff. Im gefärbten Blutpräparat finden sich weder Verschiedenheiten der roten Blutkörperchen, noch sonstwie irgend etwas Pathologisches. Der sofort nach dem Spaziergang gelassene Urin enthält reichlich Blutfarbstoff, der eine Stunde später gelassene ebenfalls, jedoch noch in größerer Menge. Jede weitere Stunde wird Harn entleert, der jedesmal

bis 6 Stunden nach dem Aufenthalt im Garten reichlich Blutfarbstoff enthält. Der 2 Stunden nach dem Spaziergange entleerte Harn zeigt schon eine deutliche Abnahme des Farbstoffes, was auch bei den folgenden Urinportionen jedesmal konstatiert wurde. Nach 6 Stunden ist der Urin frei von Hämoglobin, enthält aber noch eine deutlich nachweisbare Menge Eiweiß. Nach 8 Stunden nur noch eine Spur Eiweiß.

Patient fror anfangs, zeigt sonst aber keine wesentlichen Störungen des Allgemeinbefindens. Temperatur: 9^h 39,2°, 1^h 38,0°, 2^h 37,6°, 3^h 37,0°, 4^h 37,0°, 5^h 37,2°, 6^h 36,8°. Puls 9^h 84. Patient erhält während des Anfalles reichliche Flüssigkeitszufuhr.

5. November. Patient fühlt sich wieder vollständig wohl. Urin hell und klar, enthält noch eine Spur Eiweiß morgens 7 Uhr. Puls 84, Temperatur: 7^h 36,6°, 4^h 37,2°.

6. November. Patient hat weitere 4 Kilo am Gewicht zugenommen. Urin frei von Eiweiß. Puls 84, Temperatur: 7^h 36,8°, 4^h 36,7°.

10. November. Hämoglobingehalt des Blutes 75 % Urinmenge 3000 ccm, ohne Albumen.

Puls 84, Temperatur: 7^h 36,8°, 4^h 37,0°. Patient fühlt sich weiterhin ständig wohl und wird am 13. November, nachdem ein Antrag auf Erteilung der Invalidenrente gestellt ist, aus der Klinik entlassen.

Nach dem bisher Angeführten kann es keinem Zweifel unterliegen, daß wir es bei diesem Kranken

mit einem ausgesprochenen Falle von paroxysmaler Hämoglobinurie zu tun haben. Die Anfälle bestehen bereits seit 4 Jahren und werden nur durch den Einfluß der Kälte ausgelöst, und zwar genügt schon ein 1 stündiger Aufenthalt bei kalter Luft im Freien, um die Verfärbung des Urins herbeizuführen. Dagegen gelang es nicht, durch ein 7 Minuten langes kaltes Fußbad bei dem Patienten einen Anfall auszulösen, wie O. Rosenbach dies bei seinem Patienten experimentell hervorrufen konnte. Auffallend sind bei unserem Patienten die äußerst geringen Beschwerden, die er während des Anfalles verspürt. Nur ein leichtes Frösteln und zuweilen geringe Kreuzschmerzen treten im Beginn des Anfalles auf, im Übrigen wird sein Befinden während desselben in keiner Weise gestört. Die Dauer der Anfälle ist verschieden. Vor seiner Aufnahme in die Klinik hatte Patient mehrere von 1- bis 2-tägiger Dauer, im Herbst 1904 angeblich sogar einen 14 tägigen. Während des Aufenthaltes in der Klinik wurde je ein 8-, 10-, und 20 stündiger Anfall beobachtet. Die Temperatur steigt bei einem Anfalle innerhalb 4 Stunden von 36,9° auf 37,8°, sinkt dann aber wieder nach weiteren 4 Stunden auf 37,5°. Auch der am 7. November beobachtete Paroxysmus zeigt eine typische Temperaturschwankung. Im Beginn auf 39,2° ansteigend, sinkt die Temperatur in den folgenden Stunden schnell herunter, und zwar nach 4 Stunden auf 38,0°, nach 5 Stunden auf 37,6° und erreicht schließlich nach 7 Stunden 37,0°. Die Pulsfrequenz überschreitet bei den beobachteten Anfällen niemals

die Grenzen des Normalen. Selbst bei einer Temperatur von 39,2° betrug sie nur 84. Einen äußerst interessanten Urinbefund bot Patient sogleich bei seiner ersten Aufnahme in die Klinik am 17. Januar. Der daselbst aufgefangene Harn war von fast schwarzroter Farbe und dickflüssig. Chemisch wurde in demselben Eiweiß nachgewiesen. Bei der spektroskopischen Untersuchung fand man die beiden Absorptionsstreifen zwischen den Frauenhoferschen Linien D und E, also Oxyhämoglobin. Das Sediment enthält Blutkörperchenzylinder, sonst keinerlei Zylinder oder Epithelien. Diese Blutkörperchenzylinder sind der sichere Beweis einer renalen Blutung. Wir hätten also bei unserem Patienten, nach diesem Befunde zu urteilen, einen jener äußerst seltenen Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie und Hämaturie. Bemerken will ich sogleich, daß sich bei den später beobachteten Anfällen niemals wieder ein derartiger Befund erheben ließ, sondern stets nur Blutfarbstoff im Urin gefunden werden konnte. Die Beschreibung eines derartigen Falles von paroxysmaler Hämaturie und Hämoglobinurie gibt in der Literatur Scholz. Derselbe teilt darüber folgendes mit: Es handelt sich um einen 37jährigen Bautechniker, welcher in seinem neunten Lebensjahr einen schweren Scharlach mit Nephritis überstand. In seinen Studienjahren war er ein starker Potator, blieb aber bis auf eine Blinddarmentzündung im 30. Lebensjahre stets gesund. Seit etwa 4 Jahren magerte der Patient, welcher früher sehr stark war, auffallend (um 14 bis 15 kg) ab. Kurz nach einer bedeutenden Durchnässung und Erkältung

anfangs November 1904, bemerkte er zufällig, daß sein Harn blutig war.

Bei der Untersuchung erwies sich der Mann als mittelgroß, kräftig gebaut, keineswegs anämisch aussehend. Der Organbefund war ein vollständig normaler. Herztöne rein und klappend, keine Milzvergrößerung. Der Harn hatte eine große Menge schwarzroten Sediments abgesetzt. Oberhalb des Sediments war der Harn nur wenig getrübt, von schwacher Fleischwasserfarbe. Eiweißniederschlag relativ gering (nach Essbach geschätzt etwa $^1/_2{}^0/_{00}$). Hellersche Probe positiv, ebenso die Guajak- und Aloïnprobe. Spektroskopisch finden sich in Gelb und Grün schwache Absorptionsstreifen. Das Sediment besteht fast nur aus dunkelrotbraunen Krümelchen. Rote Blutkörperchen, Blutschatten, Blutzylinder oder Blutgerinnsel sind nicht vorhanden. Vereinzelte Leukocyten und Epithelien der harnführenden Wege sind nachweisbar. Außer sehr wenigen hyalinen Zylindern sind keine anderen zu finden, ebensowenig Nierenepithelien. Der frisch entleerte Harn (etwa 10 Stunden nach dem Anfall) war lichtgelb, eiweißfrei, von vollkommen normaler Beschaffenheit. Mitte November und etwa 8 Tage später stellten sich wieder ähnliche Anfälle nach außergewöhnlicher körperlicher Anstrengung und Durchkältung ein. Stets wurde ein Gefühl großer Ermüdung, Mattigkeit und Schwäche sowie von unbestimmtem Unwohlsein empfunden. Der hierauf entleerte Harn war von gleicher Beschaffenheit, wie der früher untersuchte, der nächste,

wenige Stunden nachher abgelassene, völlig normal. Der Patient kleidete sich fortan sehr warm. Trotz größerer körperlicher Anstrengungen blieb ein Anfall aus. Erst anfangs Dezember wurde der Harn wieder blutig, als Patient bei strenger Kälte lange Zeit im Freien beschäftigt war. Er hatte die Empfindung, daß seine Füße steif, wie erfroren waren, er konnte sich lange nicht erwärmen und entleerte am Abend Blutharn. Wenige Stunden nachher war der Urin wieder normal. —

Bei der zweiten Aufnahme unseres Patienten in die Klinik wurde der Urin abermals rotgefärbt befunden, enthielt aber jetzt keine roten Blutkörperchen und Blutkörperchenzylinder, sondern nur Blutfarbstoff und zwar Oxyhämoglobin. Im Sediment beobachtete man amorphe Schollen, zylinderförmige, mit rotgelben Körnchen beladene Gebilde, die wohl als zu Zylindern zusammengeballten Hämoglobinkörner aufzufassen sind. Nach Bettruhe hellt sich der Urin wieder völlig auf und zeigt weder Blutfarbstoff noch Albumen. Anders verhält sich der Harn bei dem zuletzt beobachteten Anfalle. Direkt bei Beginn des Paroxysmus wird reichlich Blutfarbstoff darin nachgewiesen, dessen Gehalt in der folgenden Stunde noch steigt. Bereits nach 2 Stunden tritt eine deutliche Abnahme desselben ein, die nach 6 Stunden soweit fortgeschritten ist, daß Hämoglobin nicht mehr vorhanden ist, dagegen als Ausdruck einer durch die Hämoglobinausscheidung bedingten Nierenreizung, eine Albuminurie noch zu konstatieren ist. Nach 8 Stunden ist das Eiweiß nur

noch in Spuren nachzuweisen, ein Befund, der sich noch bis zum folgenden Tage erheben läßt.

Wenden wir uns nun der Betrachtung der Blutbefunde zu, die im anfallsfreien und Anfallsstadium bei unserem Patienten erhoben wurden. Während des Anfalles am 21. Januar wurde eine genaue Blutuntersuchung vorgenommen. Schon bei der Blutentnahme zeigt es sich, daß dieselbe sehr erschwert ist, da das Blut auffallend schnell gerinnt. Eine gleiche Beobachtung machten auch Wilks und Chvostek. Bei der Zählung der roten Blutkörperchen ergibt sich eine Verminderung derselben (3050000). Im frischen Präparat sind die Erythrocyten blaß, es besteht eine mäßige Poikilocytose, nur zum Teil erhaltene Geldrollenbildung. Keine Blutschatten. Aus diesem Blutbefunde dürfte wohl das Vorhandensein eines Zerfalles der roten Blutkörperchen anzunehmen sein. Der Hämoglobingehalt beträgt 100%. Das Serum zeigt spektroskopisch nichts. Es besteht demnach während des Anfalles keine Hämoglobinämie. Bei einem späteren Paroxysmus wurde wieder im frischen Präparat mangelhafte Geldrollenbildung konstatiert, ferner bedeutende Größenverschiedenheiten der roten Blutkörperchen. Der Hämoglobingehalt des Blutes beträgt jetzt 60%, also eine Abnahme des Hämoglobingehaltes. Eine 3 Tage darauf vorgenommene Zählung ergibt eine Verminderung der roten Blutkörperchen auf 2850000. Diese Verminderung der Erythrocyten entspricht der Abnahme des Hämoglobingehaltes, woraus der Schluß zu ziehen ist, daß ein erheblicher Untergang der roten Blut-

körperchen bei unserem Patienten stattgefunden hat. Dieses konnte von vielen Beobachtern nachgewiesen werden. Am 6. November konnten wir gelegentlich eines Anfalles noch einmal die Blutbeschaffenheit prüfen. Das Serum des vor dem Unfall entnommenen Blutes ist etwas trüb, enthält aber keinen Blutfarbstoff. Im Anfall ist es rötlich gefärbt und zeigt spektroskopisch das Vorhandensein von Oxyhämoglobin. Im Gegensatz zu dem vorher beschriebenen Anfall können wir also jetzt einen typischen Paroxysmus mit Hämoglobinämie konstatieren. Im gefärbten Blutpräparat werden keine abnormen Erscheinungen beobachtet.

Fall II.

Hugo Knüppel, Postgehilfe, 18 Jahre alt, geboren zu Plau, wurde am 6. Januar 1906 in die Medizinische Universitätsklinik zu Rostock aufgenommen.

Anamnese: Die Eltern und Geschwister des Patienten leben und sind gesund. Patient will in seiner Kindheit und auch später stets gesund gewesen sein. Seit etwa dreiviertel Jahren bemerkt er, daß nach langen Märschen sein Urin dunkel aussieht. Mitunter ist der Harn dann auch wieder tagelang hell. Bei Auftreten des dunklen Urins hat Patient niemals Schmerzen oder sonst irgendwelche Beschwerden gehabt. Zuerst hat er darauf kein großes Gewicht gelegt, da er der Meinung war, daß die Erscheinung auf Erkältung beruhe und von selbst wieder vorübergehen werde. Er hat auch stets seinen Dienst versehen, zu-

mal da er ja absolut keine Beschwerden fühlte. Da dieser Zustand aber immer wiederkehrte, konsultierte er einen Arzt, der ihm Überanstrengung und weites Gehen untersagte und kräftige Nahrung anempfahl. Vor 8 Tagen kam Patient auf Anraten seines Arztes in die hiesige Poliklinik. Daselbst wurde, nachdem Patient gut eine Stunde gegangen war, dunkelgefärbter Urin aufgefangen. Nach 2 Stunden war der Urin wieder hell und klar. Jetzt kommt Patient zwecks genauerer Untersuchung in die Klinik.

Patient gibt noch an, nach seiner Beobachtung habe keine andere körperliche Anstrengung einen Einfluß auf die Farbe des Urins, als weite Märsche. Lues und Gonorrhoe werden negiert.

Status praesens: Patient ist von gracilem Körperbau und schmächtig, und hat einen typischen Habitus vasomotoricus. Das Fettpolster ist gering, die Muskulatur kaum mittelkräftig. Gesichts- und Körperhaut warm, trocken und blaß. Schleimhäute der Lippen und Konjunctiven blaß. Zunge etwas belegt. Rachenorgane ohne Besonderheiten. Keine Ödeme, Narben, Pigmentierungen. Keine pathologisch veränderten Drüsen, keine Struma.

Thorax flach, mager von geringer Atemexkursion. Pulmones stehen in normaler Höhe, sind gut verschieblich, weisen überall vollen hellen Lungenschall auf, desgleichen Vesiculäratmen und keine Geräusche.

Cor: Die Dämpfung ist nicht verbreitert, der erste Ton über der Spitze ist unrein. Die Herzaktion wird leicht erregt und beschleunigt.

Puls ist von guter Fülle, etwas gespannt, Hepar, Lien, Renes ohne Besonderheiten.

Abdomen weich, nicht aufgetrieben und druckempfindlich. Die Inguinaldrüsen sind nicht geschwollen.

Genitalien sind ohne Besonderheiten.

Patellarreflexe lebhaft. Die Pupillen reagieren gut auf Lichteinfall und Annäherung.

7. Januar. Der Urin ist klar, weingelb, von alkalischer Reaktion, sowie frei von Eiweiß und Zucker. Puls 92, Temperatur 7^h 36,5°, 4^h 36,6°.

8. Januar. Es wird eine Blutuntersuchung vorgenommen. Der Hämoglobingehalt des Blutes beträgt 75%. Die Zahl der roten Blutkörperchen 4 560 000, die der weißen 5 100. Im gefärbten Blutpräparat finden sich keine Besonderheiten. Die roten Blutkörperchen zeigen in bezug auf Größe und Form keine Abweichungen von der Norm, desgleichen die weißen. Puls 92, Temperatur 7^h 36,4°, 4^h 37,1°.

9. Januar. Patient gibt noch an, er habe die Anfälle sowohl im Sommer wie im Winter gehabt, die Kälte spielte dabei keine Rolle, nur lange Märsche. Im ganzen sind etwa 8 bis 9 Anfälle aufgetreten. Während des Anfalles fühlt er keinerlei Beschwerden, keinen Schüttelfrost, keine Kreuz- oder Rückenschmerzen. Am Körper des Patienten sind nirgends Blutungen sichtbar. Augenhintergrund ohne Veränderung und Blutung. Morgens um $9\frac{1}{4}$ Uhr beginnt Patient, warm gekleidet, schnell durch den Garten zu gehen. Vorher wird aus einer Vene Blut entnommen

und in ein Gläschen mit einer Spur Ammoniumoxalatlösung getan. Nach Absitzen ist das Serum, das sich völlig scharf von dem Blutkuchen scheidet, ganz farblos und enthält keine Spur Blutfarbstoff. Der vor dem Marsche gelassene Urin ist klar und frei von Farbstoff und Albumen. Nach $1^1/_4$stündiger schneller Bewegung im Freien zeigt der sofort gelassene Urin eine lebhaft blutrote Farbe, spektroskopisch Blutfarbstoff. Im Spektrum sieht man nur die Streifen des Oxyhämoglobins, keinen Methämoglobinstreifen. Gleichzeitig wird wieder aus einer Vene Blut entnommen und ebenso wie vorher behandelt. Das Serum zeigt nach Absitzen eine rote Farbe und spektroskopisch zwei dicke Oxyhämoglobinstreifen, keinen Methämoglobinstreifen. Im gefärbten Blutpräparat sieht man keine Besonderheiten der roten Blutkörperchen, nur auffallend viele Blutplättchen. Patient fühlt keinerlei Beschwerden, friert nicht, ist warm und schwitzt etwas. Temperatur 37°, Puls 100. Die in etwa 1stündigen Intervallen entleerten Urinportionen zeigen in abnehmendem Maße einen Gehalt an Blutfarbstoff. Im Sediment, das nur aus undefinierbarem Detritus besteht, sind keine Erythrocyten vorhanden. Um $4^1/_2$ Uhr nachmittags findet sich noch eine Spur Blutfarbstoff im Urin. Um $5^1/_2$ Uhr kein Farbstoff mehr. Dagegen noch deutliche Eiweißreaktion. Eine Spur Eiweiß ist noch um $7^1/_2$ Uhr nachzuweisen. Temperatur und Puls verhielten sich folgendermaßen:

Temperatur	7^h	vormittags	36,8°,	Puls 88.
„	11^h	„	37,0°,	„ 100.
„	12^h	„	37,2°,	„ 96.

Temperatur $1\frac{1}{2}^h$ nachmittags 36,8°, Puls 92.
„ 3^h „ 37,0°, „ 92.
„ 4^h „ 37,0°, „ 80.
„ 5^h „ 37,2°, „ 84.
„ 6^h „ 37,0°, „ 80.
„ 7^h „ 37,0°, „ 80.

10. Januar. Befinden des Patienten dauernd gut. Urin hell und klar, ohne Blutfarbstoff und Eiweiß. Lungen- und Herzbefund keine Veränderung vom Status. Puls 84, Temperatur 7^h 36,3°, 4^h 36,5°.

12. Januar. Zustand unverändert. Patient wird auf seinen Wunsch entlassen.

Es handelt sich in diesem Falle unzweifelhaft um eine paroxysmale Hämoglobinurie. Jedoch werden bei diesem Patienten die Paroxysmen durch eine andere Ursache ausgelöst, als in unserem ersten Falle. Die Kälte hat, wie Patient nach seinen Beobachtungen angibt, und wie dies in der Klinik bestätigt wurde, keinen Einfluß auf das Auftreten der Hämoglobinurie. Die Anfälle kamen sowohl im Sommer wie im Winter vor. Einzig und allein traten bei diesem Patienten die Paroxysmen nach längerem Gehen auf. Keine andere Muskelarbeit ist imstande, Veränderungen des Urins herbeizuführen. Die Beobachtung dieser Fälle von Hämoglobinurie findet sich bedeutend seltener, als die, bei denen das Auftreten von Anfällen auf den Einfluß der Kälte zurückzuführen ist. Die erste Mitteilung über eine durch längere Märsche verursachte Hämoglobinurie machte Fleischer im Jahre 1881. Auch gibt er an, daß er bei seinem Patienten außer der

blutigen Verfärbung des Urins keinerlei äußere Erscheinungen beobachten konnte, die sonst die Anfälle der paroxysmalen Hämoglobinurie zu begleiten pflegen. Ähnlich verhält es sich auch in unserem Falle, Patient hat während des Anfalles keinerlei Beschwerden und fühlt sich vollkommen wohl. Die Temperatur hält sich während des Anfalles auf normaler Höhe und steigt nicht über 37,2°. Die Pulsfrequenz betrug vor dem Marsche 88, nach demselben 100 und sinkt in 7 Stunden auf 80. Als eine besondere Beschleunigung kann man diese Zahl nicht auffassen, da Patient auch in der anfallsfreien Zeit Pulsfrequenzen von 90 bis 92 hat und die Herzaktion überhaupt leicht erregt und beschleunigt werden kann. Der Urin wurde in der anfallsfreien Zeit stets frei von Blutfarbstoff und Eiweiß befunden, was ja auch von fast allen Beobachtern festgestellt wurde. Der nach dem 1¼ stündigen Spaziergange sofort gelassene Urin ist von blutroter Farbe und hat einen starken Gehalt an Blutfarbstoff. Spektroskopisch zeigt er jedoch nur die beiden Absorptionsstreifen in Gelb und Grün, enthält also nur Oxyhämoglobin. In dem Sediment des Harnes findet sich ein undefinierbarer Detritus, aber keine roten Blutkörperchen. Der Hämoglobingehalt des Urins nimmt nun nach dem Anfall ständig ab. Nach 6 Stunden ist noch eine Spur Blutfarbstoff zu konstatieren, nach 7 Stunden ist dieser geschwunden, dagegen läßt sich noch deutlich Eiweiß nachweisen, das nach zwei weiteren Stunden nur noch in Spuren vorhanden ist. Am folgenden Tage ist der Urin dann wieder völlig normal. Der bei dem Patienten vorher

beobachtete Anfall hatte eine kürzere Dauer, der Urin war nach 2 Stunden schon frei von Albumen und Hämoglobin. Das Blut ergibt bei der Untersuchung in der anfallsfreien Zeit einen normalen Befund. Weder die roten noch weißen Blutkörperchen zeigen in bezug auf Zahl, Größe und Form etwas Abnormes. Die Zahl der roten betrug 4560000, die der weißen 5100. Das Serum wurde in der anfallsfreien Zeit völlig farblos und frei von Blutfarbstoff gefunden. Die Untersuchung des im Anfalle entnommenen Blutes ergab keine Veränderung der Blutkörperchen, dagegen das Auftreten zahlreicher Blutplättchen. Die Blutplättchen müssen wohl, wie Chvostek angibt, als Zerfallprodukte angesehen werden, die nicht allein den weißen Blutkörperchen ihre Entstehung verdanken, sondern zum Teil aus den roten Blutkörperchen hervorgehen. Das Serum ist im Anfalle von roter Farbe und zeigt spektroskopisch 2 dicke Absorptionsstreifen zwischen den Frauenhoferschen Linien D und E, also nur Gehalt an Oxyhämoglobin, kein Methämoglobin. Es besteht also bei unserem Patienten während des Anfalles Hämoglobinämie, eine Erscheinung, die von mehreren Beobachtern der durch Gehen ausgelösten Hämoglobinurie nicht festgestellt werden konnte. In dem von Fleischer mitgeteilten Falle ergab die Blutuntersuchung ein völlig negatives Resultat. Strübing, der einen ähnlichen Fall wie Fleischer beschreibt, konstatierte im Anfallsblute deutliche Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen, Blutschatten und Hämoglobinämie. Einen weiteren sehr interessanten Fall,

bei dem nur nach anstrengendem Gehen Hämoglobinurie auftrat, finden wir von Kast beschrieben. Er untersuchte das Blut seines Patienten je zweimal im Anfall und in der anfallsfreien Zeit. Doch gelang es ihm nicht, in der Färbung des Serums während des Anfalles und in der Kontrolprobe eine Differenz zu finden. Beide Sera waren gelblichrot gefärbt, einmal sogar das der Kontrolprobe entschieden dunkler. In beiden konnte Hämoglobin spektroskopisch nachgewiesen werden. Allerdings ist dieser Befund Kasts nicht einwandsfrei, da er das Blut mittelst Schröpfkopfes entnahm, wobei dasselbe mannigfachen mechanischen Insulten ausgesetzt ist. Dieser Umstand ist, wie Chvostek gezeigt hat, gerade bei der paroxysmalen Hämoglobinurie von wesentlicher Bedeutung und muß als die Ursache einzelner, sonst schwer zu deutender Versuchsergebnisse angesehen werden. Endlich sei noch ein Fall von Robin erwähnt, bei dem während des Anfalles keine Hämoglobinämie konstatiert werden konnte.

Die Pathogenese der paroxysmalen Hämoglobinurie ist bisher noch nicht sichergestellt. Es stehen sich zur Zeit noch die verschiedenartigsten Theorien, mehr oder weniger gut fundiert, unvermittelt gegenüber. Van Rossem ist der Ansicht, daß die Hämoglobinurie normalen Ursprungs sei, da eine Vermehrung der oxalsauren Salze im Harn die Lösung des Blutfarbstoffes verursache. Einen muskulären Ursprung des Leidens nehmen Camur und Pagnier auf Grund

experimenteller Untersuchungen an. Nach ihnen soll aus der Muskelsubstanz stammendes Hämoglobin imstande sein, bei fehlender oder nur in geringem Grade vorhandener Hämoglobinämie, Hämoglobinurie auszulösen, da das Muskelhämoglobin leichter die Nieren passiere, als das des Blutes, und im Blutserum weniger löslich sei. Andere wieder fassen den Anfall selbst als einen vasomotorischen Reflexvorgang auf. Die Nierenepithelien insbesondere der gewundenen Harnkanälchen, die das durchtretende Hämoglobin zersetzen sollen, sind in ihrer Tätigkeit erlahmt. Es wäre für das Zustandekommen der Hämoglobinurie eine präexistierende Blutveränderung, eine den Anfall hervorrufende Zirkulationsstörung und eine funktionelle Nierenläsion anzunehmen. Ehrlich hatte zuerst das erfolgreiche Experiment gemacht, einen Finger nach vorheriger elastischer Abschnürung der Grundphalanx wenige Minuten in Eiswasser zu tauchen, um kurze Zeit danach die Entleerung hämoglobinhaltigen Urins zu erzielen. Er schloß daraus, daß die roten Blutkörperchen gegen Kälte besonders empfindlich seien. Später aber wurde von Chvostek gezeigt, daß in manchen Fällen die Abschnürung allein genügte, um wenigstens geringe Mengen Blutfarbstoff von den Blutscheiben ins Plasma übertreten zu lassen. Andererseits gelang es im Aderlaßblut solcher Patienten, wenn sie anfallsfrei waren, auch durch Stehenlassen im Eisschrank nicht, eine Rotfärbung des Serums herbeizuführen. Daraus folgt, daß, wenn beim lebenden Menschen die Kälte zweifellos das Hämoglobin frei

macht, sie es doch nicht durch direkte Einwirkung auf die roten Blutkörperchen zustande bringt, sondern daß dazu die Vermittelung anderer Faktoren nötig ist. In erster Linie hat man an die Gefäßwände gedacht und eine mechanische Wirkung der kontrahierten Gefäße auf die Blutkörperchen angenommen. In der Tat ist es Chvostek gelungen, im freien Aderlaßblut solcher Patienten durch sehr starkes Schütteln den Blutfarbstoff frei zu machen. Aber dieses Resultat ist keineswegs konstant und eine auf der mechanischen Theorie von Chvostek aufgebaute Behandlungsweise des Anfalles, nämlich die künstliche Erweiterung der Gefäße durch Amylnitrit, hat gänzlich im Stich gelassen. Bei dieser unklaren Sachlage hat man neuerdings auf die Fähigkeit des Blutplasmas, die Blutkörperchen aufzulösen, Bezug genommen. Bekanntlich wirkt nach neueren Forschungen Ehrlichs und anderer das Blut einer Tierart Blutkörperchen zerstörend auf fremde Blutarten, indem eine biologische Verwandtschaft zwischen den roten Blutkörperchen und dem im Serum gelösten Stoffe, dem Hämolysin, besteht. Es sind aber seltener Weise solche Beziehungen auch zwischen den Blutsorten verschiedener Individuen derselben Art gefunden worden (Autohämolysine). Man hat also an die Möglichkeit gedacht, daß unter der Einwirkung der Kälte in einer nicht näher gekannten Art sich Hämolysine bilden. Es ist nach der Feststellung der hämolytischen Wirksamkeit eines Blutes durch Vorbehandlung einer fremden Tierart mit demselben experimentell möglich,

antihämolytische Eigenschaften zu erzeugen und also die ursprünglichen Fähigkeiten des Ausgangsserums in entsprechender Weise zu korrigieren. Die bis jetzt vorliegenden Versuche gestatten noch nicht, etwas Abschließendes hierüber zu sagen, doch ist zu erwarten, daß durch die fortgesetzte Ausführung solcher Versuche theoretische Klarheit über die Pathogenese der paroxysmalen Hämoglobinurie geschaffen und wahrscheinlich auch ein praktischer Fortschritt erzielt wird.

Zum Schluß erlaubt sich der Verfasser, Herrn Professor Dr. Martius für die Überweisung des Themas seinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Chvostek, Über das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie 1894.

Senator, Notlnagels Spez. Pathol. und Therapie 19. Bd., I. Hälfte, pag. 32.

Dreßler, Virchows Archiv VI 1854, pag. 264.

Ponfick, Virchows Archiv 62, pag. 273. 1874.

Defèr, Comptes rendus et mémoires de la soc. biol. 1849, I, pag. 149.

Dickinson, Med. chir. trans. 1865, 48, pag. 161, 175—184.

van Rossem, Centralblatt f. d. med. Wissenschaften 1868, pag. 488.

Lichtheim, Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1878, Nr. 134.

Küßner, Deutsche med. Wochenschr. 1879, Nr. 37.

Rosenbach, Berliner klin. Wochenschr. 1880, Nr. 10 u. 11.

Ponfick, Berliner klin. Wochenschr. 1883, Nr. 26.

Fleischer, Berliner klin. Wochenschr. 1881, Nr. 47.

Cohnheim, Allgem. Pathologie 1877, II, pag. 294.

Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Mediz. III, pag. 383.

Strübing, Deutsche med. Wochenschr. 1882, No. 1.

Kast, Deutsche med. Wochenschr. 1884, Nr. 52.

J. Wolff, Breslauer ärztl. Zeítschr. 1883, pag. 125.

Mitteilung des Vereins der Ärzte in Steiermark 1905, Nr. 1.

v. Leyden-Klemperer, Deutsche Klinik, Bd. 4.

Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. 1881, pag. 822.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Paul Rudolf Otto Müller, evangelischer Konfession, wurde am 23. Juni 1880 zu Berlin als Sohn des verstorbenen Chefredakteurs Dedo Müller geboren. Seine Schulbildung erhielt er auf dem Königlichen Friedrich-Wilhelms-Gymnasium zu Berlin, welches er Ostern 1899 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Sodann studierte er in Berlin ein Semester Jura, trat aber Michaelis 1899 zum Studium der Medizin über. Michaelis 1901 bestand er daselbst die ärztliche Vorprüfung. Zur Fortsetzung seiner Studien ging er Michaelis 1903 nach der Universität Rostock, woselbst er am 21. August 1904 das medizinische Staatsexamen und am 16. März 1906 das Rigorosum bestand.

Als seine Lehrer verehrt Verfasser folgende Herren Professoren und Dozenten: in Berlin: Baginski, von Bergmann (†), Borchardt, Busch, Engelmann, Engler, Fischer, Gebhard (†), Gerhardt (†), Goldscheider, Hertwig, Heubner, Jolly, Koblank, Langerhans, Lassar, Lesser, von Leyden, Lexer, Liebreich, Mendel, Michaelis,

Österreich, Orth, Olshausen, P. Schultz, F. E. Schultze, Senator, Hans Virchow, Rudolf Virchow, Waldeyer.

In Rostock: Barfurth, Büttner, Kobert, Körner, Langendorff, Martius, W. Müller, Peters, Pfeiffer, Schatz, Schuchardt, A. Thierfelder.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen ergebensten Dank aus.